

ZUR PHARMAKOKINETIK DES CEPHALORIDINS
BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

GEORG E. FEICHTER

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff)

ZUR PHARMAKOKINETIK DES CEPHALORIDINS
BEI EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Georg E. Feichter
aus Periam

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr.med. J.Fischer
Fachbereich 08

Referent: Professor Dr.med. D.Höffler

Korreferent: Professor Dr.med. H.P.Wolff

Tag der mündlichen

Prüfung: 24. Oktober 1973



Gesamtherstellung:

o|o

DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLECHEN 1
TELEFON 06132/5711

Zur Pharmakokinetik des Cephalexidins bei eingeschränkter
Nierenfunktion.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG	1
CEPHALEXIDIN	2
EIGENSCHAFTEN DES CEPHALORIDINS	3
MESSMETHODE	9
PATIENTENGUT	12
THEORIE DES PHARMAKOKINETISCHEN SERUMSPIEGEL- VERLAUFES NACH EINMALIGER APPLIKATION	15
SERUMSPIEGELKURVENVERLAUF BEI WIEDERHOLTER APPLIKATION	18
ERGEBNISSE	21
DISKUSSION DER ERGEBNISSE	21
TABELLEN	24
LITERATURVERZEICHNIS	56
ZUSAMMENFASSUNG	60

EINLEITUNG

Bei der Einführung eines neuen Antibiotikums stellt sich stets die Frage, ob es gegenüber den bisher üblichen Mitteln einen deutlichen Vorteil aufweist. Es muß demnach jede neue antibakterielle Substanz geprüft werden, ob sie im Bereich der Toxikologie, Bakteriologie oder Pharmakologie den bekannten Antibiotika überlegen ist. Da über das Cephalosporinderivat Cephaloridin (Kefspor^R) bisher nur begrenzte pharmakokinetische Untersuchungen, insbesondere bei Einschränkung der Nierenfunktion vorlagen, stellten wir es uns zur Aufgabe, weitere Daten zu erarbeiten.

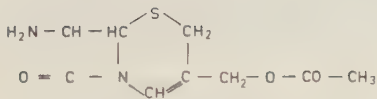
PROBLEMSTELLUNG

Eine antibiotische Therapie bei Niereninsuffizienz ist häufig erforderlich. Entsprechende Situationen sind so zahlreich, daß ihr Aufzählen den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschreiten würde. Es sei deshalb nur angedeutet, daß jeder chronisch Nierenkranke einer antibiotischen Therapie bedürftig werden kann. Desgleichen gehen viele schwere Allgemeinerkrankungen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion einher. Dann aber muß mit einer Kumulation der renal eliminierten Antibiotika gerechnet werden. Durch eine verzögerte Ausscheidung können manche Antibiotika im Extrazellulärraum Konzentrationen erreichen, bei denen sie toxisch wirken.

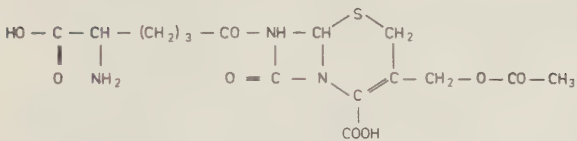
Aus dem oben Erwähnten ergibt sich die Konsequenz, die Dosierung der nierengängigen Antibiotika der jeweiligen Nierenfunktion dermaßen anzupassen, daß therapeutisch effektive Serumspiegel, nicht jedoch Konzentrationen, die mit toxischen Nebenwirkungen einhergehen, erreicht werden. Es müssen also Dosierungsrichtlinien für die antibiotische Therapie bei Niereninsuffizienz erarbeitet werden.

Spiegelschätzungen, die in der Planung einer antibakteriellen Therapie unerlässlich sind, können mittels der von DOST angegebenen Gleichung für den Blutspiegelverlauf bei wiederholten intramuskulären Injektionen durchgeführt werden. Vorausgesetzt wird die Kenntnis des Verteilungsvolumens und der Halbwertszeit. Wir stellten es uns zur Aufgabe zu überprüfen, ob dieses mathematische Modell eine verlässliche Voraussage für den Fall der wiederholten intramuskulären Injektion darstellt.

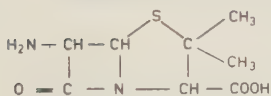
CEPHALORIDIN ist ein halbsynthetisches, penicillinaseresistentes Antibiotikum aus der Reihe der Cephalosporine. Die Grundsubstanz, das Cephalosporin C, wird aus dem Pilz *Cephalosporium acremonium* isoliert. Vom Cephalosporin C ausgehend, kann über die 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS) zu den Cephalosporinen, darunter auch zu dem Cephaloridin gelangt werden. Die Formelsammlung in Abb. Nr. 1a - d stellt die Strukturformeln des Cephalosporin C, der 7-ACS und zum Vergleich die Strukturformel der 6-Aminopenicillansäure dar.



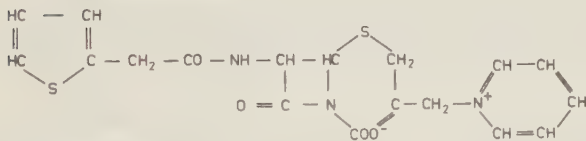
7 - Aminocephalosporansäure



Cephalosporin C



6 - Aminopenicillansäure



Cephaloridin

Abb. 1

Applikationsformen. Herstellung der Injektionslösung.

Die Resorption des Cephaloridins bei oraler Applikation ist ungenügend. Deshalb stellt die parenterale Therapie die einzige Medikationsmöglichkeit dar (BECK und SIEGENTHALER 1968, KISLAK et al. 1966, MÖSSNER et al. 1965).

Cephaloridin kann sowohl intramuskulär, intravenös als auch intrathekal injiziert werden (COHEN et al. 1965, MÖSSNER 1968). Dabei ist mit guter Resorption sowie mit baldigem Erreichen wirksamer Wirkspiegel zu rechnen (NAUMANN 1968, APICELLA et al. 1966, BECK und SIEGENTHALER 1968).

Cephaloridin ist in Wasser gut löslich. Die Herstellung der gelblich-klaren Injektionslösung erfolgt mit etwa 3 ml Injektionslösungsmittel pro Gramm. Die Löslichkeit wird durch kurzes Anwärmen unter dem fließenden Warmwasserstrahl wesentlich verbessert und beschleunigt. Die Schmerzhaftigkeit der intramuskulären Injektion (MÖSSNER 1968) kann durch sorgfältiges Auflösen wesentlich verbessert werden.

Serumspiegel. Für den therapeutischen Effekt des Cephaloridins sind neben dem bakteriologischen Spektrum die notwendigen Serumspiegel ausschlaggebend. Die Berücksichtigung bzw. Beschreibung aller die Serumkonzentration beeinflussender Faktoren erscheint deshalb sinnvoll zu sein.

a) Invasionszeit. Bei einer einmaligen Injektion von 500 mg Cephaloridin bei nierengesunden Probanden stellen sich innerhalb von 30 Minuten maximale Serumspiegel von 12 - 22,4 mcg/ml ein (PARKER et al. 1967, KAPLAN et al. 1967, KISLAK et al. 1966, BENNER et al. 1965, TURCK et al. 1967). Bei Verdoppelung auf eine Dosis von 1000 mg ist auch eine Verdoppelung der Serumkonzentration zu beobachten: nach 60 Minuten sind es 26 - 35,5 mcg/ml (NAUMANN 1967 und 1968).

b) Verteilungsvolumen. Die Verteilung des Cephaloridins im Organismus erfolgt im gesamten Extrazellulärraum. Das Verteilungsvolumen (VV) beträgt 18,87 +/- 1,02 % des Körpergewichtes (HÖFFLER 1969).

- c) Eiweißbindung. Die Bindung eines Antibiotikums an das Serumalbumin kann die Spiegelmessungen beeinflussen. Die Kenntnis der Eiweißbindung ist deshalb notwendig, sie ist beim Cephaloridin als gering zu bezeichnen und beträgt nur 20 - 25 %, mit einem Mittelwert von 22,7 % (NAUMANN 1968).
- d) Ausscheidung. Die Elimination des Cephaloridins erfolgt durch glomeruläre Filtration und durch tubulären Transport. Beweisend hierfür ist die Tatsache, daß die Clearance des Cephaloridins größer als diejenige des Inulins ist. Mit dem tubulären Sekretionsmechanismus in Zusammenhang stehen dürften die Nekrosen der proximalen Tubuli bei verschiedenen Versuchstieren (Huhn, Maus, Affe). Sie entstehen durch zu hohe intrazelluläre Konzentrationen von Cephaloridin während des tubulären Transportes bei extremer Dosierung (CHILD und DODDS 1967). Probenecid, das den tubulären Sekretionsmechanismus hemmt, verzögert nicht nur die Ausscheidung des Cephaloridins, es verhindert auch die Entstehung der tubulären Nekrosen.

Cephaloridin erscheint nach parenteraler Applikation beim Nierengesunden prompt und in hohen Konzentrationen im Harn, die Ausscheidung erfolgt zu 67 - 97 % der injizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden (MÖSSNER 1967). Cephaloridin hat eine Halbwertszeit von 1,5 Stunden beim Nierengesunden und 20 Stunden beim Urämiker (TUANO et al. 1966). Die Cephaloridinclearance beträgt 103 ml/min und ist durch Probenecid um 76 % reduzierbar. Diese niedrige Clearance des Cephaloridins sowie seine Stabilität im Organismus können eine gewisse Kumulation in Blut und Gewebe hervorrufen, die nach Tuano et al. "vielleicht mit den zuweilen beobachteten schweren toxischen Reaktionen zusammenhängt".

Toxizität. Bezüglich der Toxizität des Cephaloridins kann man heute mit Gewißheit sagen, daß es, im Gegensatz zu früheren Auffassungen, nach denen Cephaloridin atoxisch und nebenwirkungslos sei, beim Erreichen zu hoher Serumspiegel zu tubulären Schäden kommen kann. ATKINSON et al. fanden 12 - 14 Stunden nach einer Injektion von 3 - 4 g Cephaloridin pro Kilogramm Körpergewicht bei Mäusen eine eindeutige Erweiterung der proximalen Tubuli sowie Zeichen von Kariopyknose der Tubulusepithelzellen. Nach bereits 18 Stunden stellten sie eine vollständige Nekrose der proximalen Tubuli fest. Nach vier Tagen konnten sie den Beginn der Regeneration feststellen, die nach etwa 14 Tagen beendet war. Tubuläre Nekrosen ließen sich auch bei anderen Versuchstieren (z.B. Kaninchen und Meerschweine) feststellen. PERKINS et al. fanden ein Absinken der Inulin- und PAH-Clearance bei einer täglichen Applikation von 200 mg Cephaloridin pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen. Für die tubulären Nekrosen werden die hohen tubulären intrazellulären Konzentrationen von Cephaloridin verantwortlich gemacht, die im Rahmen des tubulären Transportes zustandekommen. Als toxische Nebenwirkung des Cephaloridins beim Menschen steht das sogenannte urämische Syndrom unter Cephaloridinthherapie (HOLLOWAY et al. 1965) im Mittelpunkt der Beobachtungen. Es kann jedoch nicht jeder Fall von Nierenversagen unter Cephaloridinthherapie tatsächlich auf das Cephaloridin zurückgeführt werden. In einem Bericht von STEIGBIEGEL et al. können nur in zwei von sieben Fällen von Nierenversagen unter Cephaloridinthherapie die Komplikationerscheinungen auf das Cephaloridin zurückgeführt werden. Weitere, unter Therapie mit Cephaloridin aufgetretene Folgeerkrankungen sind allergische Leukopenien (HOLLOWAY et al. 1965; SMITH und BACON 1967), morbiliforme Exantheme (COHEN et al. 1965; TURCK et al. 1967), Thrombophlebitiden nach intravenöser Therapie, vorübergehende Temperaturerhöhungen (RUEDEY 1966).

TURCK et al. konnten bei ständiger Kontrolle von Hämato-
krit, Differentialblutbild, Urinstatus und SGOT unter
Cephaloridintherapie keine Veränderungen der oben ge-
nannten Parameter feststellen. HOLLOWAY und SCOTT be-
richten über einen Fall von reversibler cerebellärer
Ataxie unter Cephaloridintherapie.

Antibakterielles Verhalten und Klinik. Cephaloridin nimmt
in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen ein breites
Spektrum grampositiver und gramnegativer Keime. Bezüglich
des Wirkungsmechanismus stellten CHANG und WEINSTEIN 1964
fest, daß unter der Einwirkung von Cephaloridin auf
Staphylococcus aureus ein Abfall des Lysosoneinbaues in
die Mukopeptide der Zellwand stattfindet. Es besteht also
eine Inhibition der Zellwandsynthese. Das Wirkungsspektrum
des Cephaloridins umfaßt folgende pathogene Erreger:
Diplococcus pneumoniae, penicillinsensible und penicillin-
resistente Staphylococcen, Streptococcen der Gruppe A,
Streptococcus viridans, Corynebakterium diphtheriae,
Neisseria catharrhalis, Neisseria gonorrhoe, Klostridien,
Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, Escherichia
coli, Proteus mirabilis, Bakterium paracoli, Klebsiella
pneumoniae, Aerobakter aerogenes und Leptospiren (MÖSSNER
et al. 1965). Praktisch resistent gegen Cephaloridin sind
Mykobakterium tuberculosis, Proteus morgagni, Proteus
vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Dermatophyten und
Candida albicans (MÖSSNER et al. 1965). Streptococcus
faecalis ist erst bei hohen Konzentrationen von Cephaloridin
diesem gegenüber sensibel. Entsprechende Wirkspiegel werden
beispielsweise in den ableitenden Harnwegen erreicht.
Bezüglich der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Ceph-
aloridins werden die Ergebnisse der Arbeiten von NAUMANN
angeführt. Die von ihm ermittelten MHK-Werte stimmen mit
den Ergebnissen anderer Autoren weitgehend überein und
sind in der Tabelle Nr. 1 zusammengefaßt.

Klinik. Mit der klinischen Anwendung des Cephaloridins befaßt sich eine Vielzahl von Autoren (APICELLA et al. 1966; BENNER et al. 1965; COHEN et al. 1965; HOLLOWAY et al. 1965; LANDES 1967, LANDES et al. 1967; MÖSSNER et al. 1965; PARKER et al. 1967; RUEDY 1966; STEIGBIGEL et al. 1968; TURCK et al. 1967). Folgende Erkrankungen, verursacht durch cephaloridinsensible Erreger, wurden mit Cephaloridin erfolgreich behandelt: Bronchopneumonien, Lobärpneumonien, purulente Bronchitiden, Endocarditiden, Endarteritiden, akute und chronische Harnwegsinfekte, Meningitiden, entzündliche Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes wie Endometritis, Amnionitis, septischer Abort. Therapeutische Erfolge ließen sich auch bei der Behandlung grampositiver und gramnegativer Sepsis, akuter Parotitis, Cholecystitis, Peritonitis, verschiedener Abszesse, Weichteilverletzungen und Osteomyelitiden verbuchen. Eine Zusammenfassung über mit Cephaloridin erfolgreich behandelte Erkrankungen sowie deren Erreger gibt Tabelle Nr. 2.

MESSMETHODE

Die vorliegenden Untersuchungen stützen sich auf insgesamt 232 Blutspiegelwerte, die an 12 Patienten gemessen wurden.

Methode. Die Erfassung der Cephaloridinspiegel erfolgte im Plattenlochtest. Der Nährboden wurde aus Antibiotic-Medium Nr 3 (CM 287) und Pronagar hergestellt, und zwar jeweils 3 Gramm auf 100 ml Aqua dest. Nach Homogenisierung des Gemisches durch Schwenken wurde der dazu verwendete Erlenmeyerkolben mit einer Aluminiumfolie fest verschlossen und in den Autoklaveb gestellt. Es wurde 45 Minuten hindurch bei einem Druck von 1,0 atü sterilisiert. In dem Autoklaven wurden gleichzeitig 4-6 Berzeliusbecher, ein Erlenmeyerkolben zu 50 ml sowie einige Pipetten zum späteren Gebrauch mitsterilisiert. Diese Gegenstände wurden ebenfalls mit Aluminiumfolie verschlossen. Anschließend wurde der Erlenmeyerkolben mit dem Agar in ein Wasserbad von 50°C zum Abkühlen gestellt. Der Agar sollte eine Temperatur von 55°C, höchstens 60°C erreichen. Dabei ergab sich eine Wartezeit von mindestens 15-20 Minuten, die mit dem Vorbereiten der Testplatten ausgefüllt wurde. Diese waren in einem vorangehenden Arbeitsgang sterilisiert worden. Nach Abkühlung wurden sie mittels Wasserwaage und verstellbarem Dreibein in eine genau waagerechte Position gebracht und konnten nunmehr verwendet werden. In einen sterilen Berzeliusbecher zu 100 ml wurden jetzt 3 - 5 ml Bakteriensuspension des Teststammes *Bacillus subtilis* ATCC 6633 und 100 ml Agar, inzwischen auf 55°C abgekühlt, vermischt. Die genaue Menge der Bakteriensuspension wurde in Vorversuchen jedesmal neu bestimmt. Das Agar-Teststamm-gemisch wurde anschließend in die vorbereiteten Glasplatten gegossen. Sofort nach dem Ausgießen mußten die Testplatten leicht geschwenkt werden, um den Agar regelmäßig zu verteilen. Nach dem Abkühlen und Erstarren des

Agars wurden die Platten auf ein vorgezeichnetes Liniensystem gestellt, nach dem die Löcher zum Einbringen des Untersuchungsmaterials ausgestanzt wurden. Dies erfolgte mittels eines geschliffenen Stahlrohres mit einem Durchmesser von 0,9 cm. Aushebern der Agarplättchen mit einem Wägespatel und Einbringen des Untersuchungsmaterials mittels Dosierspritzen stellten den nächsten Arbeitsgang dar.

Vorbereitung des Untersuchungsmaterials: Das Blut wurde sofort nach der Entnahme zentrifugiert, das Serum abpipettiert und in je fünf Plastikbehälter eingebracht. Die beschrifteten Behälter wurden sofort in die Tiefkühltruhe gestellt. Das sofortige Einfrieren sollte einen Aktivitätsabfall verhüten, die Aufteilung in mehrere Proben ermöglichte die Wiederholung der Bestimmungen. Das Serum wurde etwa 15' vor der Verwendung aus der Tiefkühltruhe geholt. Zwischenzeitlich wurde die Standardlösung aus Patientenserum hergestellt. Durch entsprechendes Verdünnen wurden Cephaloridinkonzentrationen von 50, 20, 5,0 und 1,25 mcg/ml hergestellt. Sowohl zum Herstellen der Standardlösung wie auch zum Einbringen der Proben in die dafür vorgesehenen Löcher wurden Dosierspritzen mit einem konstanten Volumen von 0,1 ml verwendet. Um immer dieselbe Serummenge einzubringen, wurde der ganze Arbeitsgang mit derselben Dosierspritze durchgeführt. Eine Aktivitätsverschleppung bei Benützung derselben Spritze wurde durch sorgfältiges Spülen mit Aqua dest. vermieden. Vor dem Einbringen der Proben auf die Testplatten wurde ein Plan geschrieben, der für jedes Loch ein bestimmtes Serum vorsah. Dieser Plan wurde dann streng eingehalten, nur so konnten Verwechslungen der Seren umgangen werden. Die beimpften Testplatten wurden anschließend bei 37°C 24 Stunden lang bebrütet.

Bei genauem Einhalten des beschriebenen Vorgehens konnte nach der genannten Frist ein gleichmäßiger Rasen von *Bac. subtilis* mit konzentrationsabhängiger Aussparung der beimpften Löcher beobachtet werden. Die Ausmessung der Hemmhöfe erfolgte mittels eines von BAUER et al. angegebenen Spezialgerätes. Es handelt sich um ein Ablesegerät mit Zahn und Trieb für Vertikalverschiebung und Nonius, gewissermaßen eine abgewandelte Schublehre.

Die Bestimmung der einzelnen Proben erfolgte im Hemmhofvergleich zwischen Probe und Standard. Es besteht nämlich logarithmische Abhängigkeit zwischen Hemmhofgröße und der Konzentration des Antibiotikums in Form einer einfachen e-Funktion.

$$Y_{(HH)} = a \cdot e^b \quad (1)$$

$Y_{(HH)}$ = Konzentration bei einer bestimmten Hemmhofgröße.
 a, b = konstant.

Die Konzentrationsermittlung wurde zuerst zeichnerisch auf logarithmischem Millimeterpapier durchgeführt. Eine genauere Bestimmung erfolgte mittels eines Computerprogrammes, das bei Kenntnis der Konzentration und der Hemmhofgröße des Standards sowie der Hemmhofgröße der Probe die genaue Konzentration derselben berechnete. Ein Beispiel gibt Abb. 2.

PATIENTENGUT

Es wurden 12 Nierenkranke unterschiedlichen Alters und verschiedengradiger Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Indikator für das Ausmaß der Funktionsreduktion war das Plasmakreatinin. Bei Konzentrationen bis zu 7 mg% wurde 8stdl., bei höheren Konzentrationen 12 stdl. ein Gramm Cephaloridin intragluteal injiziert. Die Anzahl der Applikationen pro Patient schwankt zwischen 7 und 13. Die Blutentnahmen zur Feststellung der ersten Cephaloridinkurve erfolgten 10;20;30;40;50;60;90;120;150;180;210;270;300;480 und 720 Minuten nach der ersten Applikation. Die Blutentnahmen zur Überprüfung der berechneten Serumspiegel für die wiederholte Verabreichung erfolgte jeweils vor einer erneuten Applikation, d.h. bei 8stündigem Injektionsrhythmus nach 8;16;24;32;40;48;56;60 Stunden und bei 12stündigem Injektionsrhythmus nach 12;24;36;48;60;72;84 und 96 Stunden. Die Blutentnahmen erfolgten also jeweils im Minimum der Serumspiegelkurve. Bei drei Patienten fanden auch Probeentnahmen nach 50,5;74,2;74,5;49,5;50,1 Stunden zur Überprüfung des Kurvenmaximums statt.

Verwendet wurde das Präparat Kefspor^R. Es enthält 1g Cephaloridin pro Injektionsflasche.

Das die Probanden betreffende Zahlenmaterial (Alter, Geschlecht, Gewicht, Kreatinin, Injektionsdosis, Injektionsintervall, Anzahl der Injektionen, Anzahl der Blutentnahmen) ist in Tabelle Nr. 3 zusammengefaßt.

Innerhalb des ersten Applikationsintervalls (entsprechend 8 bzw. 12 Stunden) wurde der Cephaloridinspiegelverlauf mittels 9 - 14 Serumproben gemessen (Tabelle Nr.4). Die graphischen Darstellungen dieser Messungen ergeben der "Batemann-Funktion" entsprechende Kurven (siehe Abb.5a -16a), aus denen die mathematische Ermittlung der pharmakokinetischen Konstanten k_1 (Invasionskonstante), k_2 (Eliminationskonstante), y_a (fiktive Anfangskonzentration) und

t_{halb} (Halbwertszeit) erfolgte. Die Konstanten dieses ersten Applikationsintervalls dienten zur Berechnung des weiteren Kurvenverlaufes (Akkumulationskurve). Der Gipfelpunkt der Kurve, entsprechend dem Konzentrationsmaximum wurde mit y_{max} bezeichnet, der der niedrigsten Konzentration entsprechende Meßpunkt im absteigenden Kurvenschenkel wurde y_{min} genannt. Anschließend an die Messungen des ersten Applikationsintervalls wurde vor jeder erneuten Injektion der Serumspiegel gemessen, um die berechneten Werte für das Grenzminimum y_{min} bei erneuter Applikation vergleichen zu können. y_{min} wurde pro Proband 4 bis 9 mal gemessen, insgesamt 71 mal. Den Entschluß, auch Punkte im Bereich des y_{max} zu überprüfen, faßten wir erst während der laufenden Untersuchungen. Bei fünf Probanden wurden 1 bis 6 (insgesamt 17) Blutentnahmen zwischen 49,5 und 77,5 Stunden nach der ersten Applikation, entsprechend dem y_{max} -Wert entnommen.

KONZENTRATION	HH GEMESSEN	HH ERRECHNET	DIFFERENZ
1.250	27.200	27.012	-.692
5.000	31.700	31.879	.562
20.000	36.500	36.745	.668
50.000	40.200	39.962	-.595

REGRESSIONSGRADE

Regressionskoeffizient B =	.123	+-	.007
Absolutglied A =	-3.245	+-	.262
Korrelationskoeffizient R =	.999		
Mittlerer Fehler			
des Schätzwertes	=	.037	
Chiquadrat-Wert	=	.005	

ZEIT	HELMHOF	KONZENTRATION	BERECHNET	AUS HELMHOF	KONZ. BERECHNET	DIFFERENZ
		KMIN	MITTLERER WERT	KMAX	AUS ZEIT	
10.000	34.500	9.541	10.548	11.662	31.250	66.244
20.000	36.600	17.354	19.137	21.213	31.327	38.752
30.000	37.300	21.184	23.421	25.894	31.404	25.420
40.000	37.900	25.133	27.786	30.721	31.481	11.736
50.000	38.900	33.416	36.945	40.846	31.559	-17.065
60.000	40.000	45.714	50.541	55.878	31.637	-59.752
70.000	40.300	49.792	55.050	60.863	31.871	-72.725
120.000	39.900	44.430	49.121	54.308	32.108	-52.989
150.000	39.800	43.182	47.742	52.783	32.346	-47.598
180.000	39.900	44.430	49.121	54.308	32.586	-50.745
210.000	39.200	36.398	40.241	44.430	32.827	-22.584
240.000	38.300	28.166	31.140	34.428	33.070	5.636
480.000	36.800	18.371	20.311	22.456	35.084	42.105

REGRESSIONSGRADE

Regressionskoeffizient B =	.000	+-	.000
Absolutglied A =	1.493	+-	.178
Korrelationskoeffizient R =	.064		
Mittlerer Fehler			
des Schätzwertes	=	.223	
Chiquadrat-Wert	=	82.694	

Konzentration zum Zeitpunkt Null = 31.173 im Intervall (20.664, 47.026)
Halbwertszeit = - 2815.098 im Intervall (358.938, -273.161)

THEORIE DES PHARMAKOKINETISCHEN SERUMSPIEGELVERLAUFES NACH EINMALIGER APPLIKATION

Bei der Applikation eines Pharmakons nimmt der Blutspiegel in dem Extrazellulärraum mit folgender Geschwindigkeit zu:

$$\frac{dy_{in}}{dt} = k_1(y_a - y_{in}) \quad (1)$$

y_{in} = Blutspiegel bei Invasion

k_1 = Invasionskonstante

y_a = Anfangskonzentration

Die Integration über die Zeit führt zu der "Gleichung der Invasion":

$$y_{in} = y_a (1 - e^{-k_1 t}) \quad (2)$$

wobei für $t = 0$ auch $y_{in} = 0$ sein soll.

Der Organismus hat andererseits das Bestreben, ein einverleibtes Medikament zu eliminieren. Dies geschieht mit der Geschwindigkeit $\frac{dy}{dt}$, bis der Blutspiegel den Wert Null erreicht hat.

$$- \frac{dy_{el}}{dt} = k_2 \cdot y_{el} \quad (3)$$

Nach Integration erhält man

$$y_{el} = y_a \cdot e^{-k_2 t} \quad (4)$$

k_2 = Invasionskonstante

Der Verlauf der Invasions- und Eliminationskurve ist in Abb. 3 dargestellt. Bei intravenöser Injektion entfällt der Resorptionsvorgang, und die beobachtete Blutspiegelkurve entspricht der Eliminationsfunktion (4).

Bei der parenteralen Applikation werden bereits während der Resorption Serumspiegel erreicht, die das Einsetzen der Elimination zur Folge haben. Dabei ist die Invasionsgeschwindigkeit proportional der Abnahmegeschwindigkeit des unresorbierten Depots: Differentiation der Gleichung (2)

$$\frac{dy_{in}}{dt} = y_a \cdot k_1 e^{-k_1 t} \quad (5)$$

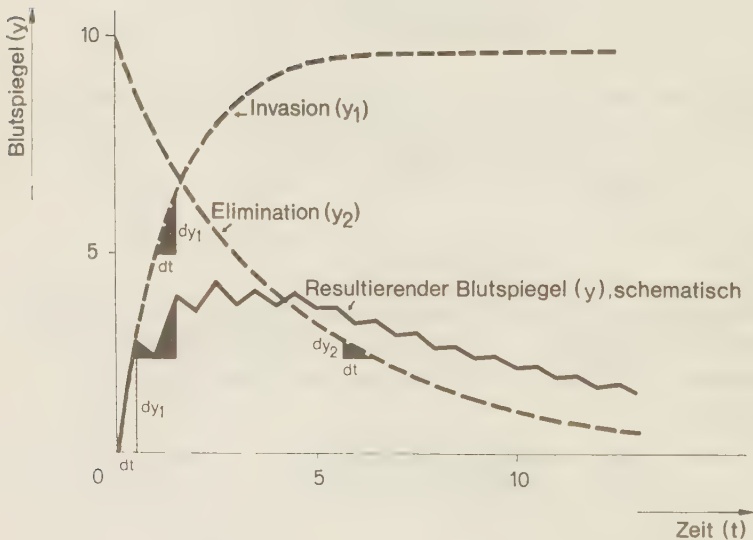


Abb. 3 (nach DOST: Grundlagen der Pharmakokinetik, Thieme-Verlag Stuttgart 1968)
Der Verlauf der Invasions- und Eliminationskurve eines Pharmakons nach einmaliger Applikation sowie der resultierende Blutspiegel (y).

Die Abfallgeschwindigkeit der Elimination ist zum jeweils vorhandenen Blutspiegel y_{el} proportional

$$\frac{dy_{el}}{dt} = -k_2 y_{el} \quad (6)$$

Die Summe der Ausdrücke (5) und (6) ergibt die Änderungsgeschwindigkeit des Blutspiegels beim Zusammenwirken von Invasion und Elimination.

$$\frac{dy_{in} + dy_{el}}{dt} = y_a k_1 e^{-k_1 t} - k_2 y_{el} \quad (7)$$

Da Invasion und Elimination gleichzeitig stattfinden, d.h. da die Vorgänge $\frac{dy_{in}}{dt}$ und $\frac{dy_{el}}{dt}$ nach unendlich kleiner Zeit zusammentreffen, vereinfacht sich der Ausdruck zu

$$\frac{dy}{dt} = y_a k_1 e^{-k_1 t} - k_2 y \quad (8)$$

Die Lösung dieser Differentialgleichung ergibt

$$y = \frac{y_a k_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}) \quad (9)$$

Dies ist die aus der Atomphysik bekannte Batemann-Funktion, die zwei gegensinnig zueinander verlaufende Exponentialfunktionen beschreibt.

Die die Elimination charakterisierende Halbwertszeit (die Zeit in der der Blutspiegel auf die Hälfte seines Wertes absinkt) ist gegeben durch

$$t_{halb} = \frac{\ln 2}{k_2} \quad (10)$$

SERUMSPIEGELKURVENVERLAUF BEI WIEDERHOLTER APPLIKATION

Um zu einer verlängerten Wirkung eines Pharmakons zu gelangen, ist die wiederholte Verabreichung das einfachste Verfahren. Die durch mehrfache Applikationen entstandenen Blutspiegelkurven werden als Akkumulationskurven bezeichnet. Sind die wiederholten Injektionen durch so große Zeitabstände voneinander getrennt, daß die Elimination bis zur nächsten Applikation beendet ist, so entstehen einzelne Blutspiegelkurven. Bei hinreichender Verkleinerung der Injektionsintervalle kommt es zur Akkumulation des Stoffes, die bei unendlicher Wiederholung der Dosis eine Sättigung erreicht (Abb. 4).

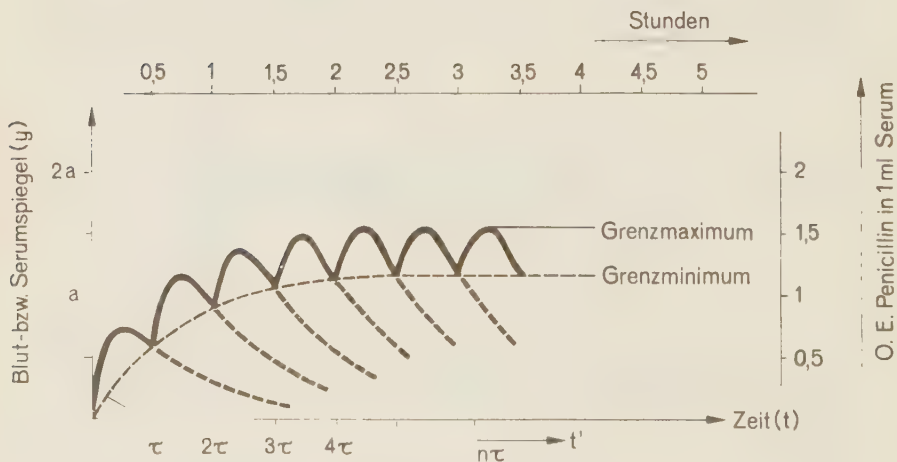


Abb. 4 (nach DOST: Grundlagen der Pharmakokinetik, Thieme-Verlag Stuttgart 1968).
Serumspiegelverlauf bei wiederholter Applikation.

Für die Akkumulationskurve gilt folgende Beziehung:

$$y = \frac{y_a k_1}{k_1 - k_2} \left[\frac{e^{-k_2 n \tau} - e^{-k_2 t'}}{1 - e^{-k_2 \tau}} - \frac{e^{-k_1 n \tau} - e^{-k_1 t'}}{1 - e^{-k_1 \tau}} \right] e^{-k_1 t'} \quad (11)$$

wobei τ = Zeitintervall zwischen zwei Applikationen

$t' = t + n \tau$ = Zeit innerhalb des n.ten Zeitintervalls

Das Grenzmaximum wird erklärt, indem man in Gleichung (11) $n = \infty$ setzt:

$$y_{\max} = \frac{y_a k_1}{k_1 - k_2} \left[\frac{e^{-k_2 t'_{\max}}}{1 - e^{-k_2 \tau}} - \frac{e^{-k_1 t'_{\max}}}{1 - e^{-k_1 \tau}} \right] \quad (12)$$

wobei

$$t'_{\max} = \frac{1}{k_1 - k_2} \ln \left[\frac{k_1 (1 - e^{-k_2 \tau})}{k_2 (1 - e^{-k_1 \tau})} \right] \quad (13)$$

Setzt man in Gleichung (11) $n = \infty$ und $t' = 0$, so erhält man die Gleichung für das Grenzminimum:

$$y_{\min} = \frac{y_a k_1}{k_1 - k_2} \left[\frac{1}{1 - e^{-k_2 \tau}} - \frac{1}{1 - e^{-k_1 \tau}} \right]$$

Zwischen Zufuhr und Ausfuhr stellt sich ein fluktuierendes Gleichgewicht ein. Die Blutspiegelkurve schwankt zwischen einem Grenzminimum und einem Grenzmaximum. Eine Änderung dieser Werte erfolgt durch die Änderung der Dosis, des Injektionsintervalls oder der Eliminationsmechanismen.

Berechnung der Akkumulationskurve. Aus den experimentell gewonnenen Serumspiegelwerten von einem Probanden für das erste Applikationsintervall, die hinreichend der durch die Gleichung (9) gegebenen Gesetzmäßigkeit folgen, lassen sich die pharmakokinetischen Konstanten Invasionskonstante k_1 , Eliminationskonstante k_2 , fiktive Anfangskonzentration y_a und die Halbwertszeit t_{halb} für diese Kurve bestimmen. Mit diesen Konstanten kann die Kurve der wiederholten intramuskulären Applikation (Akkumulationskurve) Gleichung (11), das Grenzmaximum Gleichung (12) und das Grenzminimum Gleichung (14) berechnet werden.

ERGEBNISSE

Die Serumkonzentrationen, die innerhalb des 1. Applikationsintervalles gemessen wurden, sind in der Tab. 4 aufgeführt. Die Meßgrößen bei wiederholter Applikation ergeben sich aus Tab. 5 und Tab. 6. Die Spiegelverläufe bei den einzelnen Patienten sind in den Abbildungen 5 bis 16 dargestellt. Hierbei findet sich jeweils die Kurve nach 1. Applikation (als a bezeichnet) und die geschätzte Kurve nach wiederholter Applikation (als b bezeichnet). Die "Schätzung" beruhte auf der DOST'schen Gleichung für wiederholte intramuskuläre Applikation. Ausgegangen wurde von der gemessenen Erstkurve. In Abb. 17 ist der absolute Cephaloridinspiegel in $\mu\text{g/ml}$ in Abhängigkeit von ΔCEPH dargestellt, in % der Abweichung vom vorausgesagten Wert.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In Tab. 5 und Tab. 6 zeigt sich deutlich, daß ΔCEPH überwiegend einen positiven Wert darstellt. Wir finden also, daß die tatsächlich gefundenen Werte in aller Regel über den Schätzwerten lagen. Hiervon macht nur der Patient VB und MS eine Ausnahme. Diese prozentuale Abweichung war nicht von der Nierenfunktion, wohl aber von der absoluten Höhe der Plasmaspiegel abhängig (s. Abb. 17). Immerhin finden sich eine Reihe von Fällen, in denen die Voraussage als vergleichsweise gut und für klinische Zwecke absolut ausreichend angesehen werden kann (Abb. 7b, 8b, 9b, 10b, 14b). Hingegen ist in anderen Fällen deutlich, daß mit Zunahme der Dosierungen eine Kumulation erfolgt. Dieses Geschehen ist insbesondere deutlich in der Abb. 6b, 7b, 11b, 12b, 15b, 16b. Am deutlichsten sind diese Kumulationen über die vorhergesagte Größe hinaus bei Patienten mit sehr starker Nierenfunktionseinschränkung (12b, 15b, 16b). Die

Kumulationsneigung über den vorausgesagten Spiegel hinaus findet sich jedoch auch bei weniger eingeschränkter Nierenfunktion (Abb. 6b u. 7b). Andererseits ist die Voraussage auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. 11b, 14b, 13b) zutreffend. Es kann somit nicht der Schluß gezogen werden, daß die Spiegelvoraussage um so ungenauer wird, je höher die Plasmakreatininwerte liegen.

Eine Deutung unserer Befunde ist schwierig. Vorausgeschickt werden kann, daß zumindest in der Mehrzahl der Fälle aufgrund der DOST'schen mathematischen Modelle und der zuerst gemessenen Spiegelkurve eine Konzentrationsvoraussage getroffen werden kann, die für die Mehrzahl der klinischen Situation ausreichend ist. Auffallen muß jedoch der allgemeine Trend zu zu niedrigen Spiegelschätzungen. Hierzu bilden sich als Erklärung an

1. eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Therapie aus Gründen, die mit der Therapie nicht in Zusammenhang stehen
2. eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die durch die Therapie bedingt ist
3. eine "Erschöpfung" der Ausscheidungsmechanismen
4. ein Überschreiten des tubulären Maximums im Laufe einer kumulierenden Therapie
5. ein prinzipieller Fehler in den mathematischen Modellen.

Selbstverständlich wurde im Rahmen der Untersuchung auf eine Nierenfunktionsverschlechterung aus Gründen, die außerhalb der Behandlung lagen, geachtet. Exakt könnte solch eine Aussage natürlich nur durch wiederholte Clearance-Messung getroffen werden, was - bei der ohnehin schon starken Strapazierung der Patienten - nicht zumutbar erschien.

Die Plasmakreatininspiegel aber stiegen im Laufe der Untersuchung nicht, so daß Punkt 1 und 2 praktisch ausgeschlossen werden können.

Die Annahme, daß Kumulationen durch Überschreitung eines tubulären Maximums zustande kommt, erscheint wenig befriedigend. Während der 1. Verlaufskurve wurden auch jeweils Spiegel erzielt, die größenordnungsmäßig nur wenig unter den später beobachteten Spiegeln lagen. Es müßte also ein solches Überschreiten des tubulären Maximums sich bereits bei der Initialkurve bemerkbar gemacht haben und somit in die Berechnung der weiteren Kurven miteingegangen sein.

Über eine Erschöpfung der Ausscheidungsmechanismen können nur Vermutungen angestellt werden. Da Cephaloridin im wesentlichen renal ausgeschieden wird und keiner Metabolisierung unterliegt, erscheint ein solcher Mechanismus eher unwahrscheinlich, zumal in der Pharmakologie das Gegenteil, nämlich das "Erlernen" des Eliminierens der häufigere Fall ist.

Abschließend muß somit als das wahrscheinlichste angesehen werden, daß das mathematische Modell nicht ganz die wahren Verhältnisse widerspiegelt. Möglicherweise ist noch eine weitere e-Funktion - außer der Invasions- und Eliminationsfunktion - unberücksichtigt geblieben.
Diese vermutete weitere Exponentialfunktion muß aber offenbar nicht bei sämtlichen Patienten vorhanden sein, da ja in einigen Fällen - unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz - die Spiegelvoraussage recht zutreffend erfolgte. Es bleibt somit nur noch die Deutung übrig, daß das mathematische Modell eben in der Mehrzahl der Fälle zwar eine brauchbare Schätzung ergibt, in einigen Fällen jedoch aus uns unbekannten Gründen versagt. Weitere Untersuchungen zu dieser Frage sind vorgesehen.

	CEPHALORIDIN			PENICILLIN-G		
	MIC	BAKTERICIDIE partiell	total	MIC	BAKTERICIDIE partiell	total
Staph.aureus haemolyticus	0,024	0,042	5,08	0,045	0,26	3,125
Penicillin-G sensibel						
Staph.aureus haemolyticus	0,12	0,55	14,36	100	100	100
Penicillin-G resistent						
Diplococcus Pneumoniae	0,0069	0,0085	0,0085	0,004	0,0042	0,0045
Haemolysierende Streptococci	0,0023	0,0023	0,006	0,003	0,0056	0,024
Streptococcus viridans	0,085	0,085	0,17	0,064	0,085	0,098
	AMPICILLIN			AMPICILLIN		
	MIC	BAKTERICIDIE partiell	total	MIC	BAKTERICIDIE partiell	total
Enterococci	18,95	87,05	100	1,18	1,67	100
Bact. Proteus mirabilis	15,5	20,3	66,0	2,71	5,07	33,0
Bact. Proteus morgani	100	100	100	100	100	100
Bact. Proteus rettgeri	100	100	100	25,0	25,0	50,0
Bact. Proteus vulgaris	100	100	100	100	100	100
Escherichia coli	10,88	13,40	18,95	17,67	18,95	25,0
Klebsiella	12,5	18,9	30,7	50,0	75,8	87,0
Salmonella sp.	2,91	3,35	61,55	1,02	1,26	14,36
Pseudomonas aeruginosa	100	100	100	100	100	100

Tab. 1: Vergleich der antibakteriellen Aktivität in vitro für Cephaloridin, Penicillin und Ampicillin nach Angaben von NAUMANN (25).

<u>Erkrankung</u>	<u>Erreger</u>
Pneumonie (Lobärpneumonie u. Bronchopneumonie)	Diplococcus pneumoniae Haemophilus influenzae β-haemolysierende A-Streptococcen penicillinsensible und penicillin- resistente Staphilococcen Klebsiellen Bact. Proteus Mischflora
Bronchitis purulenta	Diplococcus pneumoniae
Endocarditis	Staphilococcen Escherichia coli β-haemolysierende A-Streptococcen
Akute und chronische Harnwegsinfekte	Escherichia coli Paracoli-gruppe Bact. Proteus Staphilococcus aureus Bact. pyocyaneum Neisserien
Meningitis	Diplococcus pneumoniae Escherichia coli Listeria monocytogenes
Otitis media	Diplococcus pneumoniae
Parotitis acuta	Aerobacter aerogenes Staphilococcen
Gramnegative Sepsis	Bact. Proteus Escherichia coli Paracoli-gruppe
Grampositive Sepsis	Diplococcus pneumoniae β-haemolysierende A-Streptococcen Staphylococcus aureus
Cholecystitis, Gallenblasenemphysem	Staphilococcen Bact. Proteus Escherichia coli Paracoli-gruppe
Peritonitis	Klebsiella
Postoperative Wundinfektionen	Escherichia coli
Uterine Infektionen bei Gravidität ohne Gravidität	Klebsiella Proteus Pseudomonas
Infektionsprophylaxe	Staphilococcus aureus anaerobe Staphilococcen anaerobe Streptococcen Gonococcen
Osteomyelitis	
Abszesse	Staphilococcen
Weichteilverletzungen	
Sonstige Infektionen (ohne weitere Angaben)	Enterococcen
Tab. 2: Nach Angaben von RUEDY (31), STEIGBIGEL (32), TURCK et al. (35), LANDES et al. (21), HOLLOWAY u. SCOTT (17), GONELLA et al. (12), COHEN et al. (8), APICELLA et al. (1), BROGARD et al. (5), HIRSCH (13), TOURKANTONIS et al. (37).	
Mit Cephaloridin erfolgreich behandelte Erkrankungen und deren Erreger.	

Nr. Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	Kreatinin (kg)(mg/ml)	Inj. Dosis (Gramm)	Intervall (Stunden)	Anzahl d. Injek. primär wiederholt	Anzahl Blutent- nahmen	k ₁	k ₂	t _{halb} (Stunden)	
1 P.F.	34	m	56,0	2,3	1	8	9	16	1,3132	0,2517	2,7533
2 K.G.	63	m	64,0	4,2	1	8	14	17	1,2841	0,1567	4,4229
3 E.N.	48	m	66,0	5,0	1	12	14	22	6,3927	0,0912	7,5978
4 S.G.	34	w	70,0	5,6	1	12	16	26	3,6808	0,1684	4,1162
5 M.R.	47	w	52,0	6,5	1	8	12	18	0,6847	0,2060	3,3644
6 S.E.	36	w	55,7	6,5	1	12	10	16	0,8738	0,1027	6,7470
7 A.L.	62	w	56,5	9,1	1	12	12	19	2,9663	0,2447	2,8326
8 V.B.	49	m	65,9	10,9	1	12	11	17	1,7659	0,1019	6,8047
9 M.F.	44	m	62,0	13,5	1	12	14	26	3,3098	0,0389	17,8340
10 G.H.	68	m	65,9	14,4	1	12	10	18	1,1760	0,0641	10,8136
11 L.S.	37	w	63,4	14,2	1	12	12	17	0,6274	0,1848	3,7505
12 H.S.	52	w	62,0	14,8	1	12	13	20	1,3608	0,1651	4,1984

Tab. 3

Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Grad der Nierenfunktionseinschränkung der Patienten, Angaben zur Applikation:
 Infektionsdosis und -intervall, Anzahl der Applikationen und der Blutentnahmen (im ersten Applikationsintervall= primär, im weiteren Verlauf= wiederholt).
 K₁: Invasionskonstante; K₂ Eliminationskonstante; t_{halb}: Halbwertszeit.

Zeit (Minuten)	P.F.	K.G.	E.N.	S.G.	A.K.	S.E.	A.L.	V.B.	M.F.	G.H.	L.S.	H.S.
10	5,9	10,5			2,8	7,0	20,4	12,9		15,2	4,8	3,2
15			38,0	52,1					19,9			
20	14,9	19,9			6,4		36,6	18,4			11,8	6,9
25									25,1	13,9		
30	22,7	23,4		71,7	9,9	17,3	40,9			19,9	16,8	12,4
35								22,8	25,1			
40	31,5	27,7			11,5		44,5			25,4	22,9	17,1
45			52,0	90,5					27,8			
50		36,9			12,0		55,6			29,7		30,3
60	39,9	50,5	50,4	87,9	12,9	30,2	51,2	28,3		31,1	45,9	36,7
75			50,4	90,5								
90		55,4		87,9	14,2	33,6	48,4	32,6	27,8		64,9	59,2
100	47,7											
105			47,3						26,4			
120	43,6	49,1			17,9	42,4	44,5	33,8		37,1	77,2	61,2
135			44,5	63,9								
150		47,4	38,0	67,7		46,6		33,8				47,4
175					30,3							
180	35,4	49,1	35,7	67,7		43,5	33,7			45,4	88,7	34,5
190									32,4			
210		40,2	39,2	53,7				33,8	34,1			28,4
240		31,1	35,7	50,6		39,9	22,2	30,4	34,1		73,8	23,5
250					20,4							
270	23,4		31,5	31,8	19,1	36,9		29,3	32,4		67,2	13,8
300			23,7	22,0			17,3		25,8			
330			20,9	33,6					27,8			
360				39,0					28,6			
480		20,1			9,3							
720			20,1	15,8		18,4	57,5	12,9	19,5	26,4		9,2

Tab. 4: Meßwerte innerhalb des ersten Applikations-
intervalls ("Erstkurve")

PATIENT	PK (mg/ml)	ZEIT (Stunden)	GEMESSEN (mcg/ml)	BERECHNET (mcg/ml)	∠ CERRH (mcg/ml)	∠ CEPH (%)
P.F.	2,3	24,0	35,4	11,3	24,1	313,2
		48,0	31,5	11,3	20,2	278,8
		72,0	24,8	11,3	13,5	219,4
		96,0	18,4	11,3	7,5	162,8
K.G.	4,2	8,0	20,1	19,7	0,4	102,0
		24,0	37,9	26,9	11,0	140,8
		32,0	47,4	24,4	20,0	153,2
		48,0	52,9	27,5	25,0	190,1
		56,0	42,4	27,5	15,0	154,1
E.N.	5,0	12,0	20,1	16,4	3,7	122,5
		24,0	27,4	21,9	5,4	125,1
		36,0	30,4	23,7	6,7	128,2
		48,0	51,0	24,3	27,7	209,8
S.G.	5,6	12,0	15,8	12,5	3,3	126,4
		24,0	18,4	14,1	4,3	130,4
		36,0	18,4	14,3	4,1	128,6
		48,0	18,4	14,2	4,2	129,5
		60,0	17,3	14,4	2,9	120,1
		72,0	21,4	14,4	7,0	148,6
M.R.	6,5	8,0	15,4	9,1	6,3	179,2
		24,0	18,5	11,2	7,3	165,1
		32,0	14,5	11,3	3,2	128,3
		48,0	15,8	11,3	4,5	138,8
		56,0	19,5	11,3	8,2	172,5
		72,0	17,3	11,3	6,0	153,0
		80,0	15,7	11,3	4,4	138,8
S.E.	6,5	12,0	18,4	18,4	0,0	100,0
		24,0	23,4	23,4	0,0	100,0
		36,0	27,1	24,9	2,2	108,8
		60,0	32,2	25,5	6,7	126,2
		72,0	35,1	25,6	9,5	137,1
		84,0	32,2	25,6	6,6	125,7
A.L.	9,1	12,0	3,7	3,5	0,2	105,7
		24,0	7,0	3,7	3,3	189,1
		36,0	10,1	3,7	6,4	278,9
		48,0	10,9	3,7	7,2	294,7
		72,0	9,7	3,7	6,0	262,1
		84,0	9,5	3,7	5,8	256,7

Tab. 5 (Fortsetzung und Legende S. 29)

PATIENT	PK (mg/ml)	ZEIT (Stunden)	GEMESSEN (mcg/ml)	BERECHNET (mcg/ml)	Δ CEPH (mcg/ml)	Δ CEPH (%)
V.B.	10,9	12,0	12,9	13,2	- 0,3	97,7
		24,0	26,9	17,1	9,8	157,3
		36,0	38,9	18,2	20,7	213,7
		60,0	38,4	18,6	20,8	206,4
M.F.	13,5	12,0	19,5	21,5	- 2,0	90,7
		24,0	8,8	35,0	-26,2	25,1
		36,0	35,6	43,4	- 7,8	82,0
		48,0	38,6	48,8	-10,2	81,5
		60,0	39,6	52,1	-12,5	81,1
		72,0	44,1	54,2	-10,1	81,3
G.H.	14,1	12,0	26,0	26,3	- 0,3	98,8
		24,0	43,0	38,5	4,5	111,7
		36,0	41,7	44,2	- 2,5	94,3
		48,0	50,9	46,8	4,1	108,9
		60,0	64,5	48,0	16,5	136,4
		72,0	68,5	48,6	19,9	147,0
		84,0	74,8	48,9	25,9	152,9
		96,0	68,5	49,0	19,5	145,9
		108,0	68,5	49,0	19,5	145,9
L.S.	14,2	24,0	40,9	18,5	22,4	210,3
		36,0	63,0	18,7	45,0	336,7
		48,0	64,7	18,7	46,0	346,0
		72,0	66,3	18,7	47,6	354,5
		96,0	66,3	18,7	47,6	354,5
		108,0	66,3	18,7	47,6	354,5
		120,0	68,0	18,7	49,3	363,6
		144,0	71,6	18,7	52,9	377,5
H.S.	14,8	12,0	9,2	7,6	1,6	121,0
		24,0	22,6	8,6	14,0	262,7
		48,0	36,8	8,8	28,0	417,8
		84,0	36,8	8,8	28,0	417,8
		120,0	31,3	8,8	22,5	355,6
		144,0	47,0	8,8	38,2	534,0

Tab. 5: Serumspiegel nach i.m. Injektion von 1g Cephaloridin.
Bestimmte und berechnete Werte im unteren Grenzbereich und die entstandenen Unterschiede (Δ CEPH) in mcg/ml und in Prozenten.

PATIENT	PK (mg/ml)	ZEIT (Stunden)	GEMESSEN (mcg/ml)	BERECHNET (mcg/ml)	Δ CEPH (mcg/ml)	Δ CEPH (%)
E.N.	5,0	50,5	67,2	61,1	6,1	110,1
		51,0	67,2	57,0	10,0	117,9
		51,5	77,1	54,0	23,0	142,6
		52,0	58,6	50,9	8,0	115,1
S.G.	5,6	74,2	52,8	77,6	-24,8	68,0
		74,7	57,7	58,0	- 0,3	199,4
		75,2	65,1	56,0	9,1	116,2
		75,7	39,0	50,0	-11,0	78,0
		76,2	36,8	55,4	-18,6	66,4
M.F.	13,5	74,5	86,4	80,0	6,4	108,0
		75,5	51,9	79,0	-37,1	65,7
		76,0	60,9	75,7	-14,8	80,4
		76,5	73,6	74,0	- 0,4	99,4
		77,0	66,1	72,0	- 3,9	91,8
		77,5	75,6	71,0	4,6	105,9
S.E.	6,5	49,5	72,1	58,4	13,7	123,2
V.B.	10,9	50,1	65,3	50,4	14,9	129,5

Tab. 6: Serumspiegel nach i.m. Injektion von 1g Cephaloridin.
Bestimmte und berechnete Werte im oberen Grenzbereich und die entstandenen Unterschiede (Δ CEPH) in mcg/ml und in Prozenten.

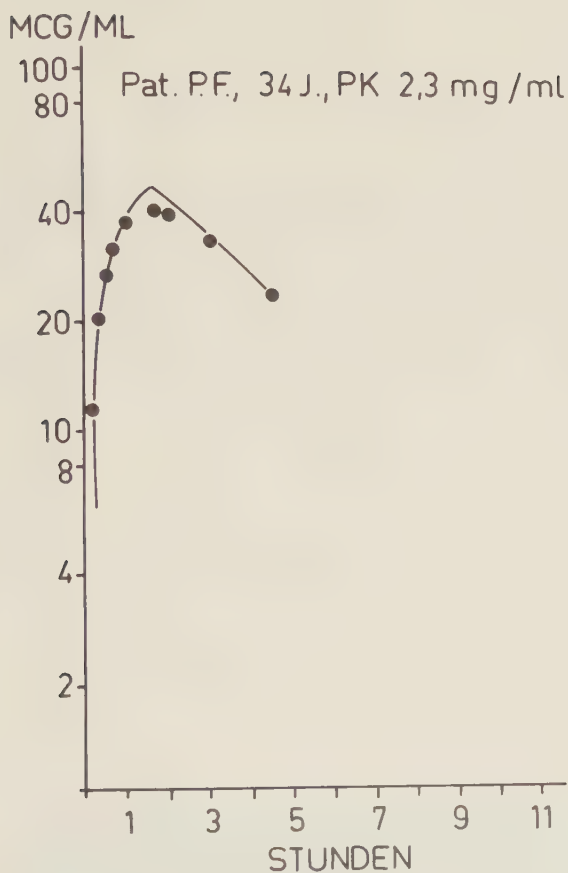


Abb. 5a Konzentrationsverlauf nach der 1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

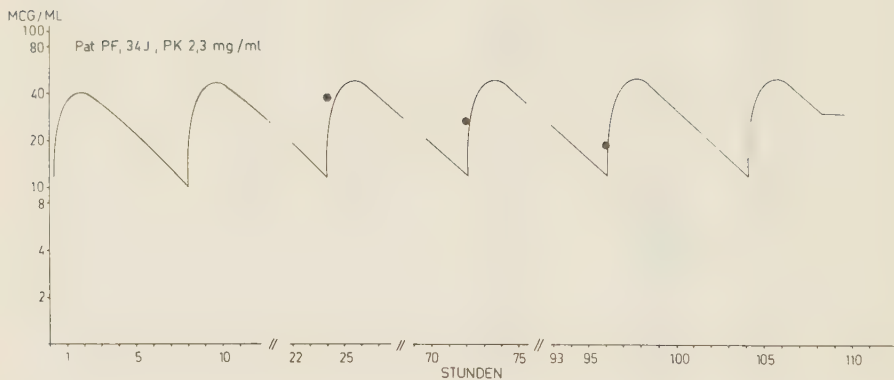


Abb. 5b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 5a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

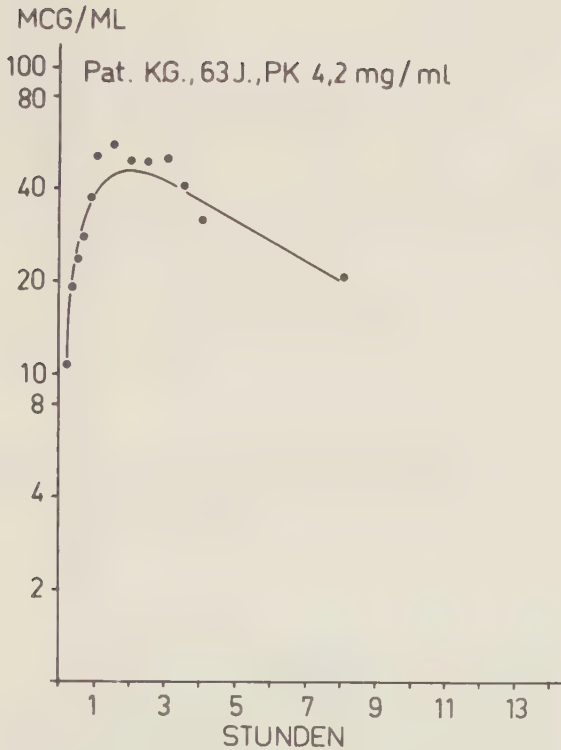


Abb. 6a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephaloridin.

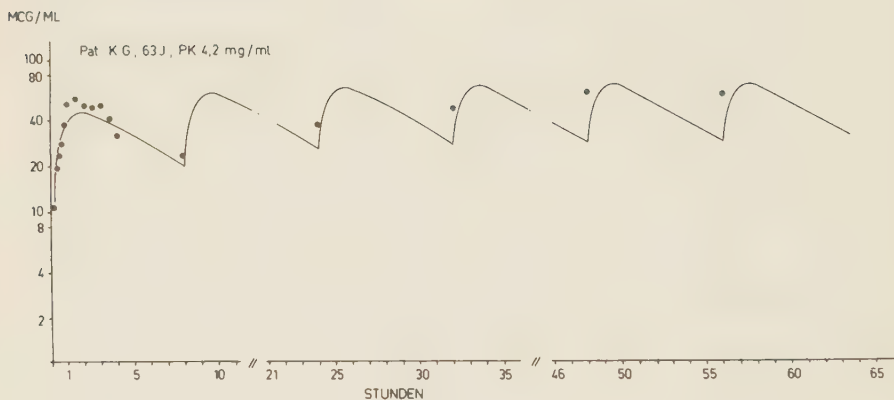


Abb. 6b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 6a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

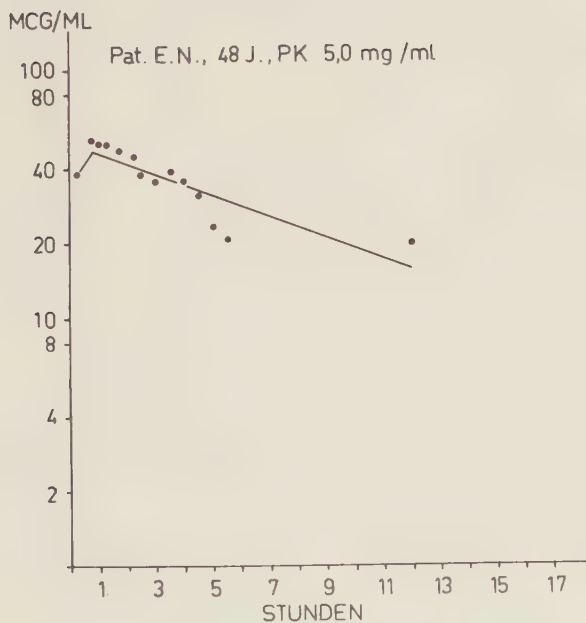


Abb. 7a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephaloridin.

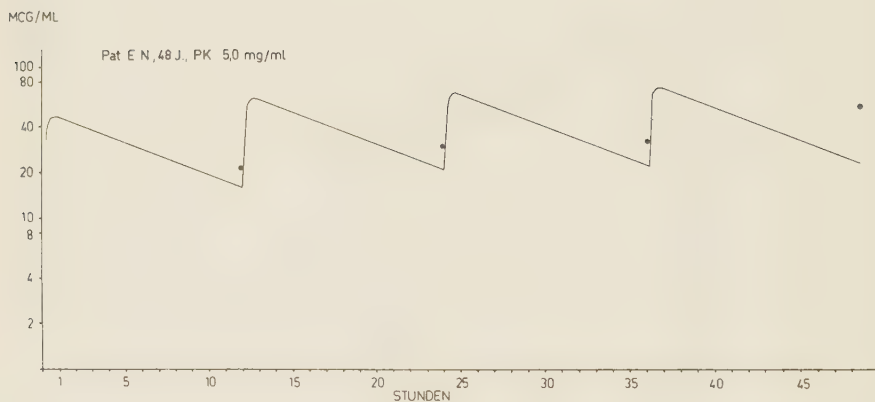


Abb. 7b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 7a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

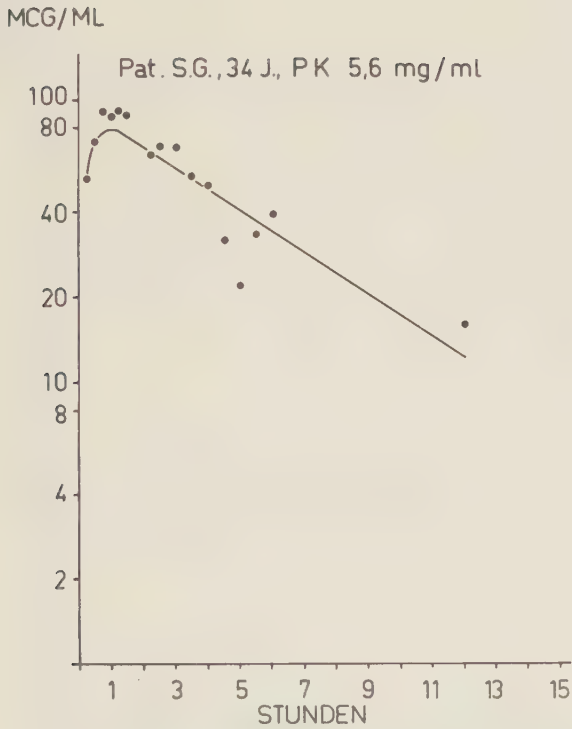


Abb. 8a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephaloridin.

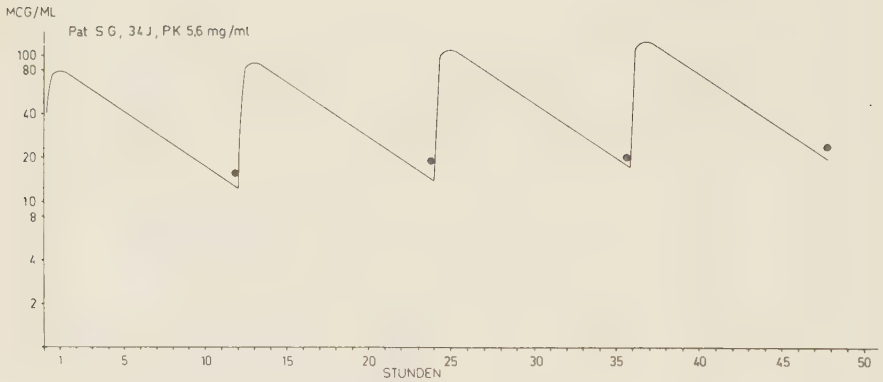


Abb. 8b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 8a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

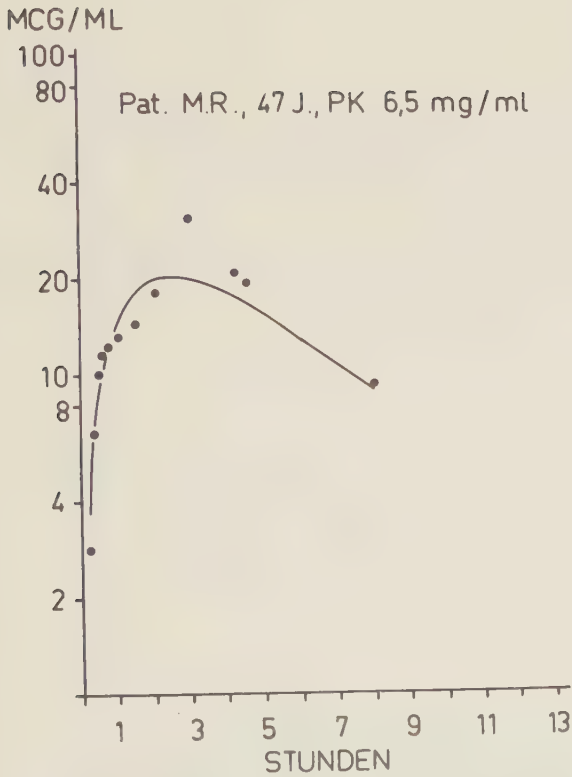


Abb. 9a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephaloridin.

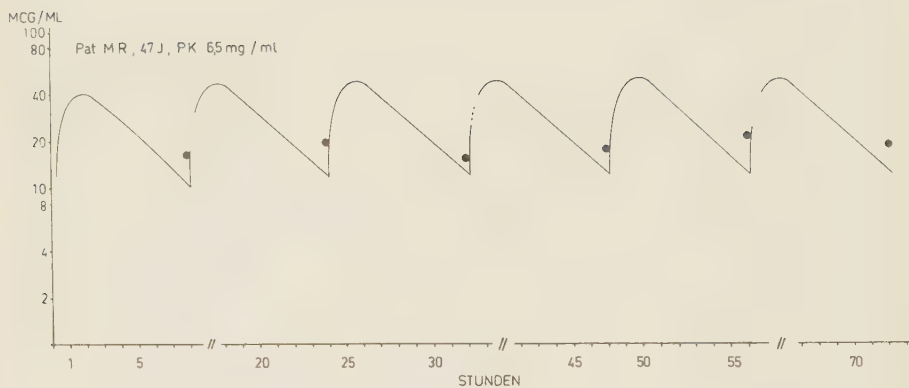


Abb. 9b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 9a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

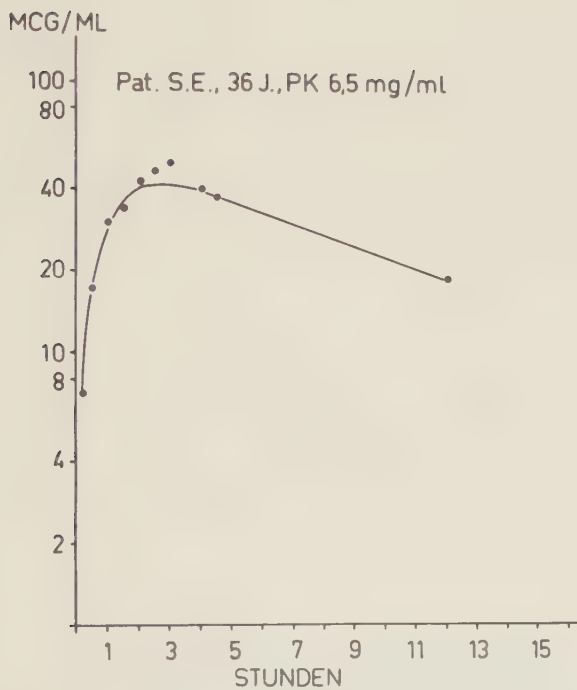


Abb. 10a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

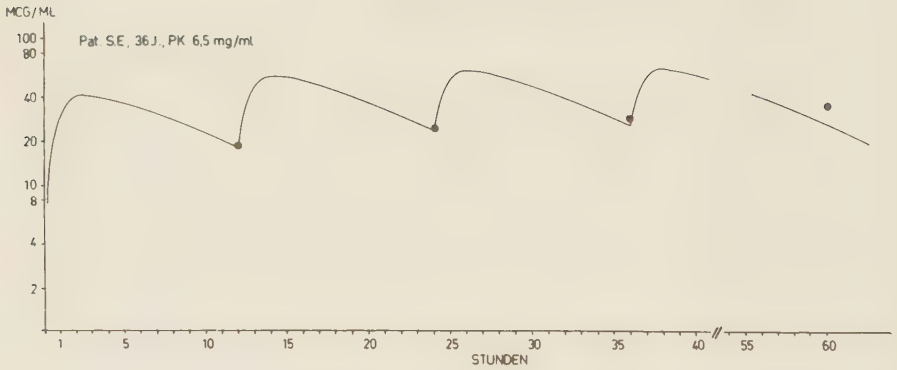


Abb. 10b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 10a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

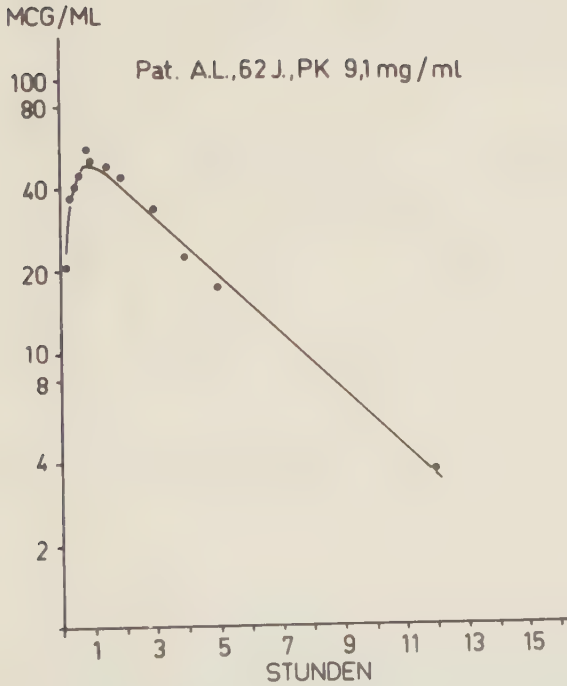


Abb. 11a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

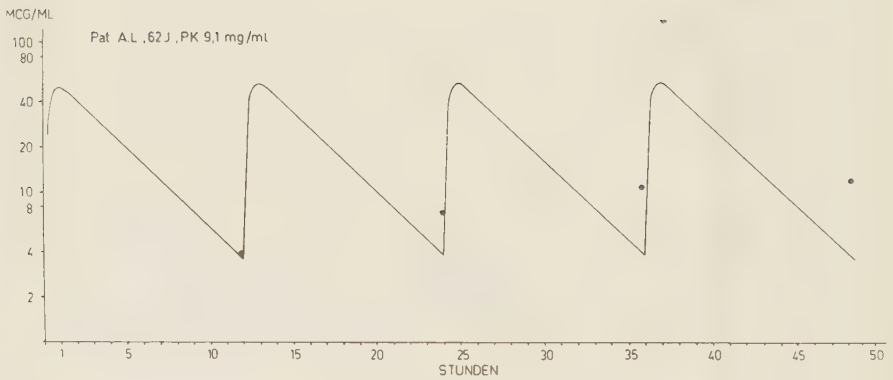


Abb. 11b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 11a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

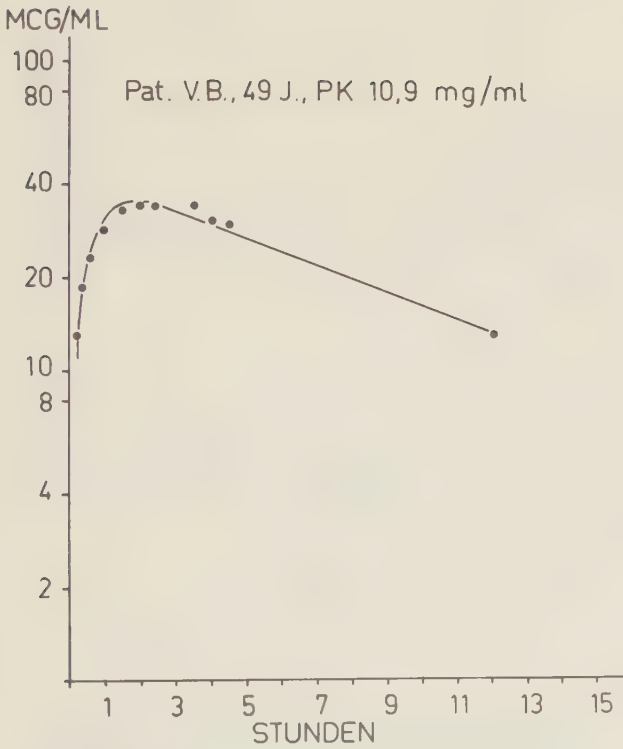


Abb. 12a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0 g Cephaloridin.

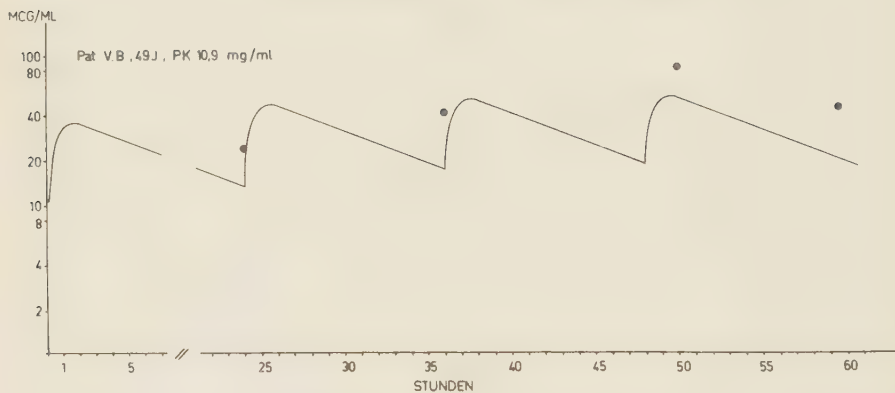


Abb. 12b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 12a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

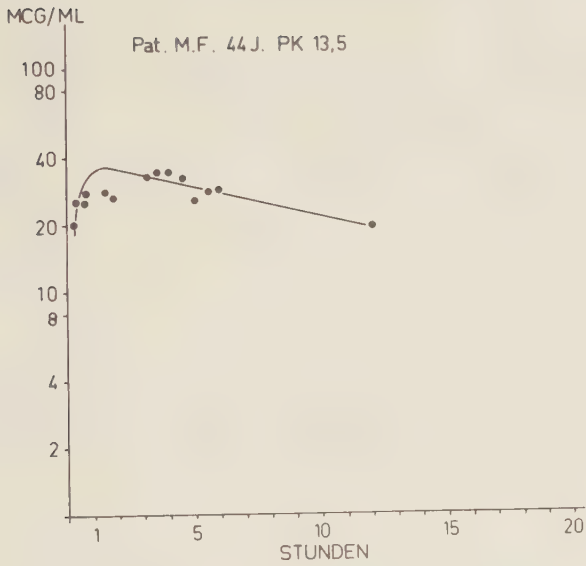


Abb. 13a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

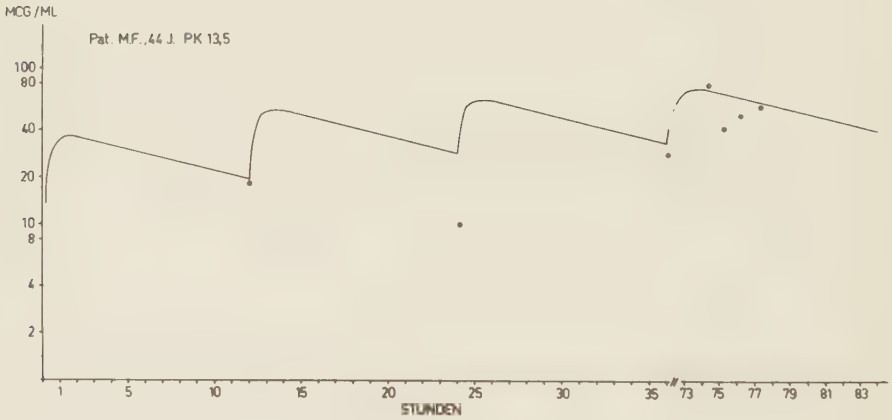


Abb. 13b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 13a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

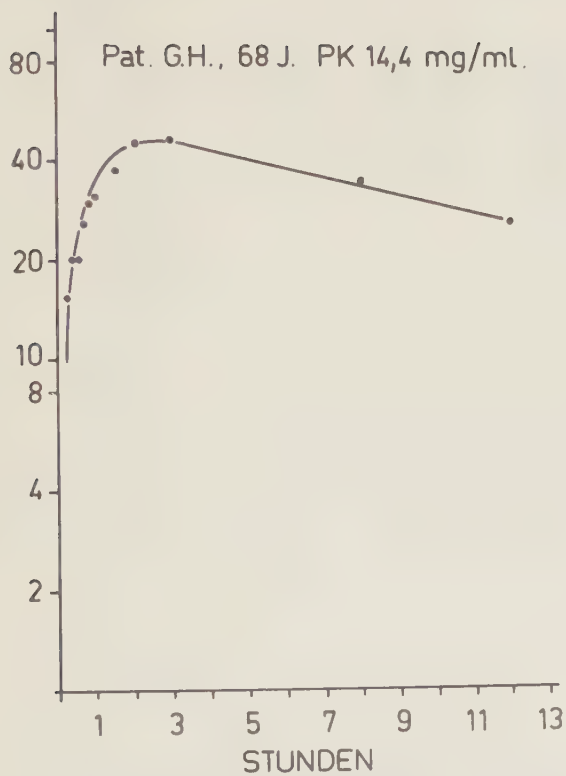


Abb. 14a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

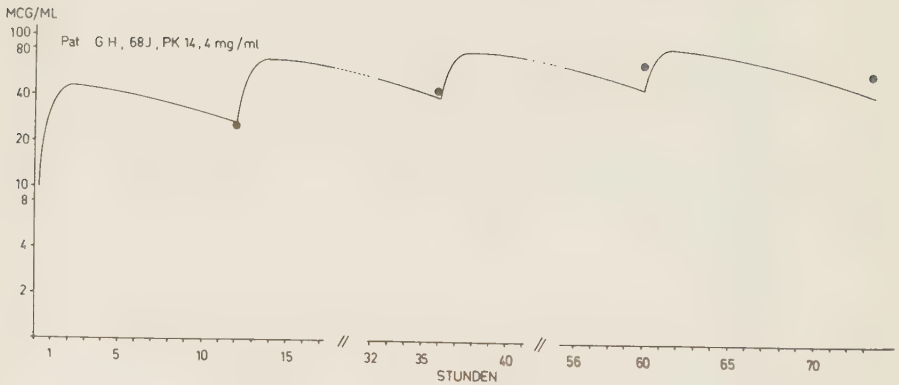


Abb. 14b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 14a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

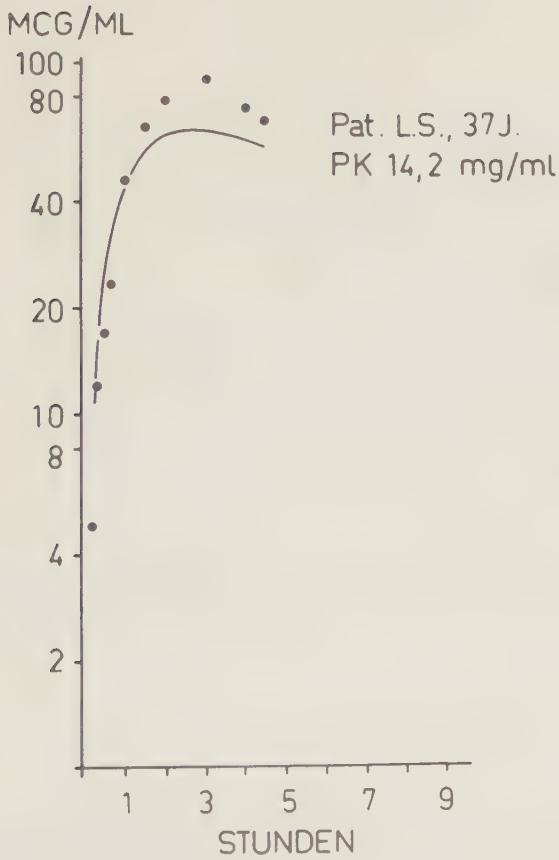


Abb. 15a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexin.

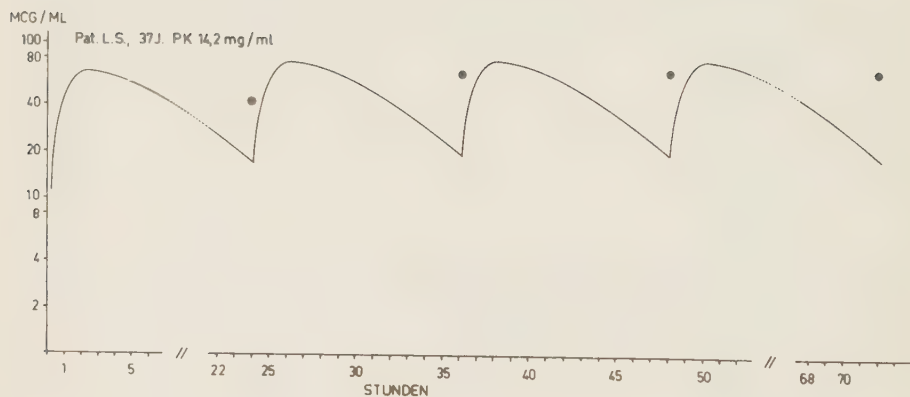


Abb. 15b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 15a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

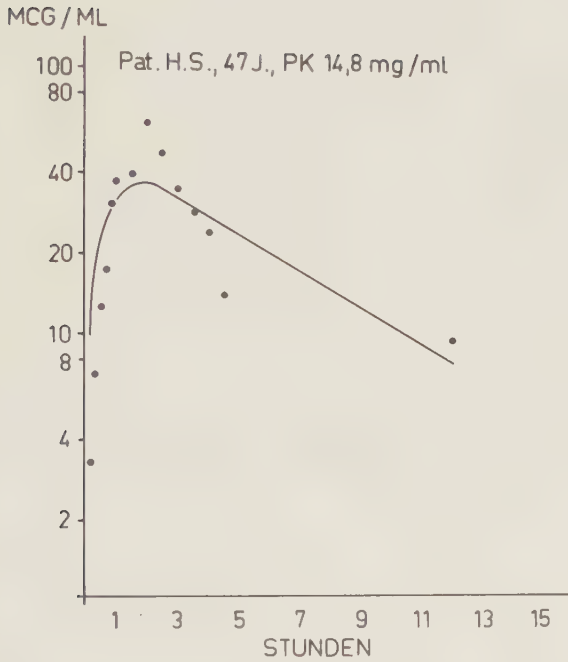


Abb. 16a Konzentrationsverlauf nach der
1. Injektion von 1,0g Cephalexidin.

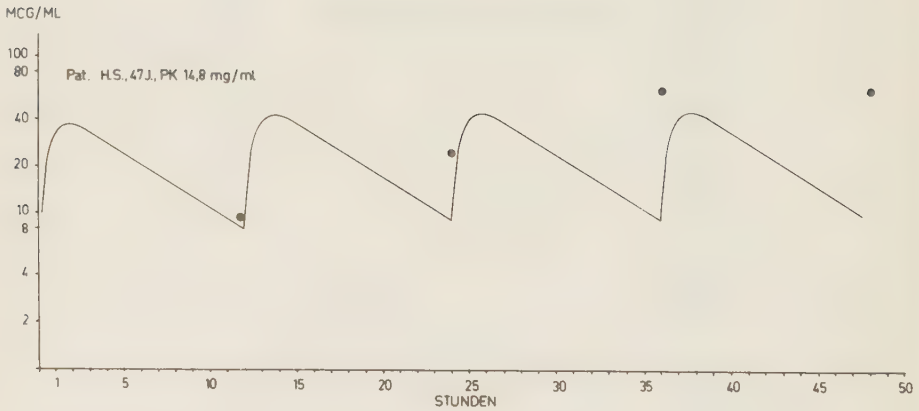


Abb. 16b Nach dem Konzentrationsverlauf im ersten Applikationsintervall (Abb. 16a) vorausgesagter Plasmaspiegel (durchgezogene Linie) und gemessene Konzentration (Punkte).

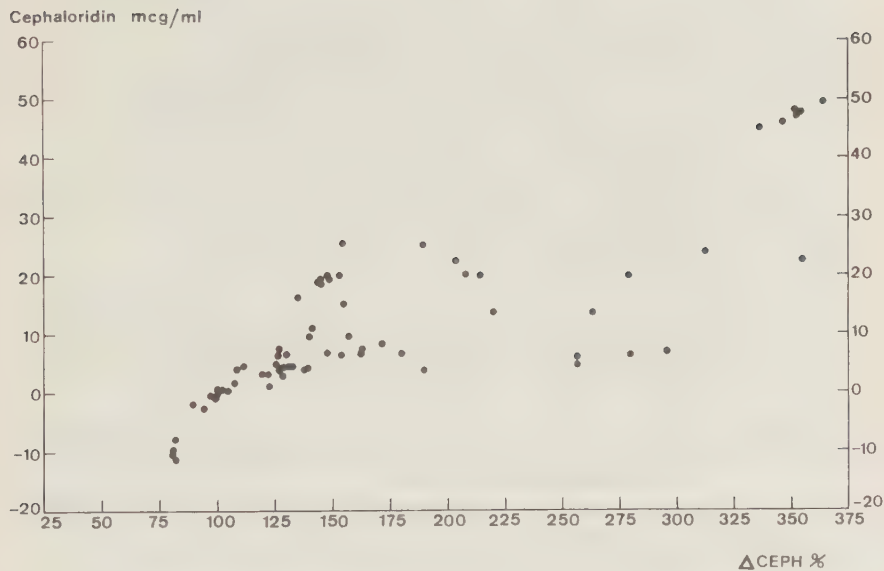


Abb. 17 Absoluter Cephaloridinspiegel in $\mu\text{g/ml}$
und $\triangle$ CEPH in μg , in % der Abweichung
vom vorausgesagten Wert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. APICELLA, M.A., PERKINS, R.L., SASLOW, S.: Cephaloridine treatment of bacterial infections.
Am.J.Sciences 251, 267-275 (1966).
2. ATKINSON, R.M., CURRIE, J.P., DAVIS, B., PRATT, D.A.H., SHARPE, H.M., TOMICH, E.G.: Acute Toxicity of Cephaloridine, an Antibiotic Derived from Cephalosporin C.
J.Toxicol. appl. Pharmacol. 8, 398-406 (1966).
3. BECK, D., SIEGENTHALER, W.: Cephalosporine als neue Antibiotika.
Dtsch.Med.Wschr. 42, 2019-2021 (1968).
4. BENNER, E.J., BRODIE, J.S., KIRBY, W.M.M.: Autorisierte Übersetzung der Arbeit "Laboratory and clinical Comparison of Cephaloridine and Cephalotin"
Antim. Agents a.Chemoth. 1965, S. 888 ff.
5. BROGARD, J.M., KUNTZMANN, F., JAHN, H., MAURER, CH.: Klinische Erfahrungen mit Cephaloridin an 50 Fällen verschiedener Infektionen.
Clin.Pharmacol. Ther. Sonderheft-Juli 1968 70-75.
6. CHABBERT, Y.A.: Resistance of Staphylococci to the Cephalosporins.
Clin. Pharmacol. Ther. Sonderheft Juli 1968 28-30.
7. CHILD, K.J., DODDS, M.G.: Nephron transport and renal tubular effects of cephaloridine in animals.
Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth. vol. 30, No.2, 354 (1967).
8. COHEN, P.G., ROMANSKY, M.J., JOHNSON, A.C.: Laboratory and clinical evaluation of Cephaloridine in 78 patients.
Antim.Agents a.Chemoth. 894 (1965).
9. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
10. FASS, R.J., PERKINS, R.L., SASLOW, S.: Positive direct Coombs' tests associated with Cephaloridine therapy.
J.Amer.Med.Ass. 213, 121 (1970).
11. GODZESKI, C.W.: Antibiotics and microbial manipulation perspectives in current research.
Clin.Pharmacol.Ther., Sonderheft Juli 1968, 3.

12. GONNELLA, J.S., OLEXY, V.M., JACKSON, G.G.: In vitro and clinical effects of cephaloridine: a semisynthetic antibiotic.
Am.J.Med.Sciences 254 71 (1967).
13. HIRSCH, H.A.: Cephalosporine in der Frauenheilkunde.
Clin.Pharmacol.Ther., Sonderheft Juli 1968 76.
14. HÖFFLER, D.: Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz.
Habilitationsschrift aus der Med.Fakultät der Univ.Mainz 1969.
15. HÖFFLER, D., KOEPPE, P., SCHAEFER, K., OPITZ, A.: Die Dosierung intravenös applizierten Dicloxacillins bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion.
Drug research 19, 1508-1513 (1969).
16. HOLITZNER, V.W.: Zur Pharmakokinetik des Ampicillins und Cephaloridins.
Inaugural-Dissertation aus der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin (1971).
17. HOLLOWAY, W.J., SCOTT, E.G.; Autorisierte Übersetzung der Arbeit "Clinical experience with Cephaloridine".
Antim.Agents a.Chemth., S.916 (1965).
18. KAPLAN, K., REISBERG, B.E., WEINSTEIN, L.: Cephaloridine: antimicrobial activity and pharmacologic behavior.
Am.J.Med.Sciences 253 667 (1967)
19. KISLAK, J.W., STEINHAEUER, B.W., FINLAND, M.: Cephaloridine Activity in vitro and absorption and urinary excretion in normal young men.
Am.J.Med.Sciences 251 433 (1966).
20. LANDES, R.R., McCORMIC, B.H., GRAHAM, R.H., MELNICK, I.: Cephaloridine: a new broad spectrum antibiotic. Effectiveness in urogenital infections.
J.of Urology 97, 147-152 (1967).
21. LANDES, R.R., McCORMIC, B.H., GRAHAM, R.H., MELNICK, I., BROWN, D.: Cephaloridine therapy for genitourinary infections.
J.of the South.Med.Assoc. 60, 311-316 (1967).
22. MARGET, W.: Die Cephalosporine in der Kinderheilkunde.
Clin.Pharmacol.Ther. Sonderheft Juli 1968, 65-69.
23. METZ, H.: Die Wirkung der Cephalosporine auf Keime der harnableitenden Wege.
Clin.Pharmacol.Ther.Sonderheft Juli 1968, 109-113.

24. MÖSSNER, G., MAURER, H., FLEGE, M.: Cephaloridin, ein neues halbsynthetisches Antibiotikum und seine klinische Anwendung.
Med.Klinik 60, 1944-1951 (1965).
25. MÖSSNER, G.: Klinische Indikation der Cephalosporin-Antibiotika.
Clin.Pharmacol.Ther. Sonderheft Juli 1968, 37-45.
26. NAUMANN, P.: Bakteriologische und pharmakologische Eigenschaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika II: Cephaloridine.
Drug research 17, 469-481 (1967).
27. NAUMANN, P.: Mikrobiologie und Pharmakologie der Cephalosporine.
Clin.Pharmacol.Ther. Sonderheft Juli 1968, 19-27.
28. PARKER, R.H., KALINSKE, R.W., HOEPRICH, P.D.: Cephaloridine therapy of endocarditis and other lifethreatening infections.
Antim.Agents a.Chemoth. 1967, 150-158.
29. PERKINS, R.L.: Intern.Zeitschr.Klin.Pharm.Sonderheft Juli 1968, 49.
Cephalotine and Cephaloridine: comparative clinical and laboratory appraisal.
30. PRAT, V., KONICKOVA, L., HATALA, M.: Vergleich der antibakteriellen Wirkung von Rifampicin und Cephaloridin am Modell einer E.coli-Pyelonephritis bei Ratten.
Drug research 20 554-557 (1970)
31. RUEDY, J.: A clinical trial of cephaloridine.
Canad.Med.Ass. J. 94, 1343-1348 (1966).
32. STEIGBIGEL, N.H., KISLAK, J.W., TILLES, J.G., FINLAND, M.: Clinical evaluation of cephaloridine.
Arch.Intern.Med. 121, 24-38 (1968).
33. STILLE, W., BECKER, H.J.: Allergische Leukopenie unter der Behandlung mit Cephaloridin.
Intern.Zeitschr.Klin.Pharmakol. Sonderheft Juli 1968 92-93.
34. SMITH, W.D., BACON, H.E.: Experience with a new antibiotic agent as an adjunct to colon surgery.
Diseases of the colon rectum 10, 322-324 (1967).
35. TURCK, M., BELCHER, D.W., RONALD, A., SMITH, R.H., WALLACE, J.F.: New Cephalosporin antibiotic - cephaloridine.
Arch.Intern.Med. 119, 50-59 (1967).

36. TUANO, S.B., BRODIE, J.L., KITBY, W.M.M.: Antim. Agents
a. Chemoth. S. 101, 1966. Autorisierte Übersetzung der Arbeit "Cephaloridine versus cephalothin: relation of the kidney to blood level differences after parenteral administration".
37. TOURKANTONIS, A., HEINZE, V., FREIBERG, J.: Erfahrungen mit der Anwendung von Cephalotin bei Niereninsuffizienz. Intern. Zeitschrift Klin. Pharmakol. Sonderheft Cephalosporine Juli 1968, 80-84.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine sinnvolle antibakterielle Therapie bei Patienten mit renaler Insuffizienz ist nur unter genauer Kenntnis der Verhaltensweise des Antibiotikums im Organismus möglich. Das renal ausgeschiedene Cephaloridin kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Konzentrationen erreichen, in denen es toxisch wirkt. Die Erarbeitung genauer Dosierungsrichtlinien ist deshalb notwendig. HOLITZNER (16) hat Cephaloridinspiegel bis zu 150' nach intravenöser Applikation bei Niereninsuffizienten gemessen. Aufgrund dieser Konzentrationsbestimmungen und der DOST'schen Formel für den Serumspiegelverlauf bei wiederholter intravenöser Applikation, wurde mittels eines Computerprogramms der weitere Kurvenverlauf sowie Dosierungsrichtlinien errechnet. Es sollte geprüft werden, inwieweit die DOST'sche Formel der wiederholten Applikation, die eine Modellvorstellung beim Gesunden liefert, auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gilt.

Bei 12 Nierenkranken mit Plasmakreatininwerten von 2,3 bis 14,8 mg/ml wurde in regelmäßigen Abständen von 8 bzw. 12 Stunden 1g Cephaloridin i.m. injiziert. Der Serumspiegelverlauf des ersten Applikationsintervalls wurde mittels Blutentnahmen 10;20;30;40;50;60;90;100;120;150;180;210;270;300;480;720 Minuten nach der ersten Injektion ermittelt. Die Spiegelmessung erfolgte im Agardiffusionstest. Von den Werten des ersten Applikationsintervalls ausgehend und mit Hilfe der DOST'schen Formel für wiederholte intramuskuläre Applikationen, wurde mittels eines Computerprogrammes der weitere Serumspiegelverlauf berechnet. Die Kontrolle dieser Berechnungen fand durch Blutentnahmen jeweils vor der nächsten Injektion (Zeitpunkt $y_{\min}$) und bei fünf Probanden 90 - 330 Minuten nach einer der folgenden Applikationen (Kontrollwerte $y_{\max}$) statt.

Die gemessenen Werte wichen von den berechneten an den Kontrollpunkten $y_{\min}$ und $y_{\max}$ um eine Differenz Δ_{CEPH} ab, wobei die gemessenen Konzentrationen über den mathematisch ermittelten lagen. Die Analyse von Δ_{CEPH} ergab, daß sie von der absoluten, gemessenen Höhe der Serumspiegel und von der Zeit, weniger vom Plasmakreatinin abhängt. Die gemessene Kurve weicht in den Kontrollpunkten gleichmäßig von der berechneten ab. Das Auftreten von Δ_{CEPH} wird auf eine Verzögerung der Elimination in der zweiten Hälfte des Applikationsintervalles oder auf eine Verlängerung der Halbwertszeit bei hohen Spiegeln zurückgeführt.

Jedenfalls gibt das DOST'sche mathematische Modell für die wiederholte i.m. Applikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Näherung, die nicht in allen Punkten befriedigt. Es muß Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, wie das Modell zu verbessern bzw. der Wirklichkeit enger annäherbar ist.

Für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz
sowie für die freundliche Unterstützung bin ich

Herrn Professor Dr. med. Höffler
zu Dank verpflichtet.

Für die bei der Durchführung der Berechnungen
gewährte Hilfe danke ich

Frau Dipl. Math. D. Müller und
Frau Dipl. Phys. J. Hahn.

Lebenslauf

Ich wurde am 28.11.1946 in Periam/Rumänien geboren. Im Jahre 1953 wurde ich eingeschult und besuchte 4 Jahre die Volksschule und danach das deutschsprachige Nikolaus-Lenau Gymnasium in Temeschburg/Rumänien. Im Mai 1964 legte ich die Reifeprüfung ab und bestand im September des gleichen Jahres die Aufnahmeprüfung des Institutes für Medizin der Universität Temeschburg in Rumänien. Ich studierte in Temeschburg bis 1967 Humanmedizin. Im Jahre 1967 übersiedelte ich mit meiner Familie aus Rumänien in die Bundesrepublik Deutschland. Nach dem Bestehen einer Qualifikationsprüfung in den Fächern Anatomie und Physiologie an der Universität Würzburg, wurde mir die Zulassung zum Medizinstudium in der BRD erteilt. Ich studierte in Würzburg bis zum Wintersemester 1968 und anschließend bis 1971 an der Universität Mainz. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Juli 1971 mit dem Gesamtergebnis "sehr gut". Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in den städtischen Krankenanstalten Wiesbaden (Psychiatrie), an den Universitätskliniken Mainz (I. Medizinische Klinik und Frauenklinik) sowie am Stadtkrankenhaus Rüsselsheim (Chirurgie). Ich erhielt die Approbation als Arzt im Oktober 1972. Seit dem Ersten dieses Monats bin ich wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pathologischen Institut der Universität Mainz. Ich habe im Januar 1973 die Prüfung des amerikanischen "Educational Council for Foreign Medical Graduates" bestanden.

